

PROBLEMY
KLINICZNE**Marek Bednarski,
Małgorzata Zygmunt,
Leszek Nowiński**Zakład Wstępnych Badań Farmakologicznych,
Wydział Farmaceutyczny Collegium Medicum
Uniwersytetu Jagiellońskiego

Metokarbamol — miorelaksant o ugruntowanej pozycji terapeutycznej

Methocarbamol — muscle relaxant with a well-established therapeutic use

STRESZCZENIE

Leki miorelaksacyjne odgrywają istotną rolę w farmakoterapii uzupełniającej wielu schorzeń w takich dziedzinach medycyny jak neurologia, ortopedia czy rehabilitacja. Z uwagi na to, że grupa leków rozluźniających mięśnie szkieletowe jest dość wąska, a dodatkowo w ostatnim okresie została uszczuplona wycofaniem tetrazepamu, wydaje się zasadne przedstawienie nieco zapomnianego leku, jakim jest metokarbamol. Jak wskazują wyniki badań i obserwacji klinicznych, stanowi on istotną alternatywę terapeutyczną dla innych, obecnie stosowanych miorelaksantów.

Forum Medycyny Rodzinnej 2015, tom 9, nr 5, 376–381

słowa kluczowe: metokarbamol, miorelaksanty, spastyczność, rehabilitacja, kurcze mięśniowe**ABSTRACT**

Myorelaxant drugs play an important role in the complementary pharmacotherapy of many diseases in areas of medicine such as neurology, orthopedics and rehabilitation. Due to the fact that a group of skeletal muscle relaxants is quite narrow, and also recently become curtailed by withdrawal of tetrazepam, it seems reasonable to present somewhat forgotten drug, which is methocarbamol. As the results of research and clinical observations, methocarbamol represents an important therapeutic alternative for other currently used myorelaxant drugs.

Forum Medycyny Rodzinnej 2015, vol 9, no 5, 376–381

key words: methocarbamol, skeletal muscle relaxants, spasticity, rehabilitation, muscle cramps**Adres do korespondencji:**dr n. farm. Marek Bednarski
Zakład Wstępnych Badań Farmakologicznych,
Wydział Farmaceutyczny Collegium Medicum
Uniwersytetu Jagiellońskiego
ul. Medyczna 9, 30–688 Kraków
e-mail: marek.bednarski@uj.edu.pl**WSTĘP**

Miorelaksanty stanowią bardzo zróżnicowaną — zarówno pod względem budowy chemicznej, jak i mechanizmu działania — grupę leków. Leki zwiotczające mięśnie szkieletowe, zwłaszcza baklofen, dantrolen

czy tyzanidyna, są powszechnie stosowane w leczeniu zespołów spastycznych z górno-motoneuronu, będących wynikiem takich chorób, jak: stwardnienie rozsiane, uszkodzenie rdzenia kręgowego, uszkodzenie mózgu, zespół poudarowy czy porażenie mózgowe.

Mają zastosowanie również w leczeniu bólów mięśniowych lub przykurczów mięśni wynikających z uszkodzenia obwodowego układu mięśniowo-szkieletowego w przebiegu fibromialgii, napięciowych bólów głowy, bólów mięśniowo-powięziowych czy też w bólach dolnego lub szyjnego odcinka kręgosłupa [1]. Poprzez tłumienie odruchów synaptycznych i polisynaptycznych ograniczają impulsację ruchową na drodze od ośrodkowego układu nerwowego (OUN) do mięśni szkieletowych.

Do najczęściej podawanych leków miorelaksujących należą: baklofen, tolperyzon, tyzanidyna, dantrolen, metokarbamol, prydinol. Do niedawna z powodzeniem stosowano również terazepam — pochodną benzodiazepiny. Niestety, z uwagi na działania niepożądane (charakterystyczne dla benzodiazepin), a co za tym idzie ryzyko przewyższające ewentualne korzyści, wycofano go z obrotu na obszarze Unii Europejskiej. Inne miorelaksanty, niezarejestrowane w Polsce, to karyzoprodol, chlorzoksazon, cyklobenzapryna, metaksalon, orfenadryna.

Analiza stosunku skuteczności do bezpieczeństwa terapii z zastosowaniem miorelaksantów w polskich warunkach ukazuje metokarbamol jako wartościowy lek stanowiący istotną alternatywę wobec innych leków w tej grupie farmakologicznej.

Metokarbamol (3-(2-metoksyfenoksy)-1,2-propandiolu-1-karbaminian) znany jest od lat 50. XX wieku. W 1953 roku został zsyntetyzowany i wkrótce wprowadzony do lecznictwa. Strukturalnie jest zbliżony do leku wykrztuśnego — gwajafenazyny — oraz innych leków o działaniu miorelaksującym: chlorfenezyny i mefenezyny [2]. Znalazł on zastosowanie przede wszystkim w leczeniu objawowym zaburzeń mięśniowo-szkieletowych z bólem wynikającym ze zwiększonego napięcia mięśni (zapalenie mięśni, stawów lub ścięgien, zespół dyskowo-korzonkowy, po urazach i operacjach). Przyjmowany w czasie rehabilitacji ułatwia wykonywanie zabiegów, jak też umożliwia wcześniejsze ich rozpoczęcie [3, 4].

FARMAKODYNAMIKA I FARMAKOKINETYKA METOKARBAMOLU

Mechanizm działania metokarbamolu nie został jak dotąd definitywnie opisany. Wynika to najprawdopodobniej — jak w przypadku innych tak zwanych starych leków — z odległego czasu wprowadzenia do terapii, kiedy nie dysponowano jeszcze tak innowacyjnymi metodami badań farmakodynamicznych jak obecnie. Przyjmuje się zatem, że mechanizm jego działania polega na wybiórczym hamowaniu wielosynaptycznych odruchów rdzeniowych (drogi siateczkowo-rdzeniowe), a w szczególności hamowaniu α -motoneuronów rdzenia kręgowego. Lek nie wpływa bezpośrednio na mięśnie prążkowane, płytkę nerwowo-mięśniową ani nerwy ruchowe [5].

Po podaniu doustnym metokarbamol wchłania się prawie całkowicie i względnie szybko. Szczytowe stężenie leku we krwi jest osiągane w ciągu 1–2 godzin, co również przekłada się na szybki efekt terapeutyczny. Po tym czasie następuje szczytowe działanie leku, jednak jego początki można zaobserwować już nawet po 30 minutach od podania. Jak wykazały badania na zdrowych ochotnikach, metokarbamol jest dość szybko wydalany z organizmu, średni okres eliminacji wynosi 1 do 2 godzin, a klirens osoczowy mieści się w przedziale 0,2–0,8 l/godz./kg. Metokarbamol wiąże się z białkami osocza w około 50%, jednak u osób starszych stopień wiązania z białkami może się zmniejszyć do 41–43% i u tych chorych może również dojść do nieznacznego wydłużenia okresu półtrwania. Metokarbamol jest metabolizowany głównie w wątrobie w wyniku reakcji dealkilacji i hydroksylacji, a metabolity są wydalone przeważnie z moczem jako glukuronidy i siarczany. W moczu wykrywane są niewielkie ilości (10–15%) metokarbamolu w postaci niezmienionej. Jednym z aktywnych metabolitów metokarbamolu powstających w wyniku efektu pierwszego przejścia po doustnym podaniu jest gwajafenazyna — środek o słabym działaniu uspokajającym, wykrztuśnym oraz miorelaksującym [6–9].

W sytuacjach szczególnych u pacjentów z marskością wątroby (np. poalkoholową) na skutek zahamowania metabolizmu może dochodzić do znacznych zmian podstawowych parametrów farmakokinetycznych, o około 70% zmniejsza się klirens wątrobowy oraz 3-krotnie wydłuża się okres półtrwania eliminacji. U pacjentów z niewydolnością nerek poddawanych hemodializie nie ma istotnych różnic w czasie eliminacji, średnim czasie wystąpienia stężenia maksymalnego (t_{max}) oraz maksymalnym stężeniu leku (C_{max}) [9].

Reasumując, wyniki badań farmakokinetycznych wykazują, że metokarbamol jest lekiem charakteryzującym się dobrą dostępnością biologiczną oraz wysoką dystrybucją tkankową, gwarantującą osiągnięcie odpowiedniego stężenia leku w miejscu działania. Jego farmakokinetyka ulega nieznacznej zmianie u osób starszych, ale nie ma to z reguły wpływu na dawkowanie w tej grupie wiekowej. Ponadto na podstawie szczątkowych obserwacji wydaje się, że u pacjentów z niewydolnością nerek poddawanych dializie profil farmakokinetyczny metokarbamolu nie ulega istotnej zmianie. Należy jednak zwrócić uwagę, że w ciężkich schorzeniach wątroby, jak również nerek pewne parametry farmakokinetyczne mogą ulegać istotnej zmianie, dlatego u tych pacjentów istnieje konieczność zachowania szczególnej ostrożności oraz stosowania najmniejszych skutecznych dawek leku.

ASPEKTY KLINICZNE METOKARBAMOLU

Działanie miorelaksacyjne metokarbamolu zostało potwierdzone w badaniach zarówno na modelach zwierzęcych, jak i z udziałem ludzi. Co istotne, wyniki badań naukowych dowiodły, że metokarbamol obniża napięcie mięśniowe, natomiast nie wpływa na mięśnie szkieletowe niebędące w stanie przykurczu [10]. Może to nieść istotne korzyści związane z mniejszym ryzykiem występowania osłabienia siły mięśniowej w czasie stosowania leku.

Długa obecność metokarbamolu na rynku farmaceutycznym spowodowała, że na przestrzeni lat jego skuteczność oceniano w licznych badaniach i obserwacjach klinicznych, z których wynika, że lek ten nie ustępuje innym, standardowo stosowanym miorelaksantom pod względem zmniejszania napięcia mięśni szkieletowych, a zwłaszcza w zwalczaniu bólu spowodowanego przykurczem mięśniowym [1, 11, 12]. Warunkiem skuteczności terapeutycznej jest zastosowanie odpowiedniej dawki leku, która wydaje się bardzo duża, szczególnie w porównaniu z innymi lekami miorelaksującymi. Zwykle metokarbamol podaje się dożołądkowo, domięśniowo lub dożylnie w dawce 1500 mg 4 razy dziennie (6 g/d.), po kilku dniach dawkę należy zmniejszyć do 4–4,5 g/dobę [2, 13].

■ Bolesne skurcze mięśniowe o różnej etiologii

Metokarbamol, zwłaszcza w połączeniu z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NSAID, *non-steroidal anti-inflammatory drug*) z powodzeniem może być wykorzystywany w leczeniu bolesnych przykurczów mięśniowych różnego pochodzenia. Zmniejsza ból, skurcze mięśniowe, tklivość mięśniową oraz ograniczenie ruchliwości mięśniowej [14, 15]. W Stanach Zjednoczonych leki miorelaksujące, w tym także metokarbamol, należą do najczęściej przepisywanych leków na dolegliwości bólowe dolnej części pleców, zwłaszcza w połączeniu z NSAID [16]. Badania kliniczne potwierdzają, że metokarbamol w połączeniu z meloksykalem lub kwasem acetylosalicylowym zwalcza dolegliwości bólowe będące następstwem przykurczu mięśni dolnego odcinka lędźwiowego kręgosłupa. W przypadku stosowania obu kombinacji lekowych wykazano istotną poprawę objawów związanych z bolesnością dolnego odcinka lędźwiowego kręgosłupa. Przez cały okres stosowania leków obserwowano stałą poprawę aktywności ruchowej pacjentów [17–19].

■ **Rehabilitacja pacjentów z mózgowym porażeniem dziecięcym**

Wyniki badań klinicznych wykazały, że zastosowanie metokarbamolu zmniejsza napięcie mięśniowe w zespołach piramidowych bez większej komponenty pozapiramidowej. U części badanych pacjentów omawiany lek poprawia ogólną sprawność ruchową (ubieranie się, jedzenie, zabawa, pisanie), a dzieci mniej skarżyły się na bóle podczas wykonywanych ruchów. Dodatkowo słabe działanie uspokajające metokarbamolu wpływa na poprawę stanu pacjentów — u wszystkich leczonych dzieci zmniejszyły się objawy niepokoju, lęku, poprawił się nastrój oraz zmniejszyły się problemy z zasypianiem. Wykazano, że metokarbamol, zmniejszając napięcie mięśni szkieletowych, w istotny sposób ułatwia proces rehabilitacji dzieci z mózgowym porażeniem dziecięcym i jest dobrze tolerowany przy przewlekłym stosowaniu. Najlepszy efekt terapeutyczny występował po około 2 godzinach od podania leku [20].

■ **Szczękościsk**

Ze względu na działanie zmniejszające napięcie mięśni szkieletowych metokarbamol wydaje się odpowiednim lekiem do leczenia szczękościsku — niezależnie od jego pierwotnej etiologii. W badaniach Górskiego lek stosowany w 3 dawkach podzielonych (łącznie 3–4 g/d.) przez 2–4 tygodnie już po upływie tygodnia powodował odczuwalną poprawę, a po 2 tygodniach całkowite ustąpienie szczękościsku. Oprócz tego zmniejszał ból występujący przy pokonywaniu przykurczu mięśni żwaczy i ułatwiał wykonywanie gimnastyki usprawniającej [21].

■ **Metokarbamol w zabiegach chirurgicznych**

Metokarbamol jako lek miorelaksujący znalazł również zastosowanie w chirurgii. W połączeniu z NSAID jest skuteczny jako środek łagodzący dyskomfort związany z bólem pochodzenia mięśniowego towarzyszącym zabiegom chirurgicznym, przede wszystkim w obrębie

układu mięśniowo-szkieletowego. Co więcej, statystycznie istotnie skraca całkowity okres rekonwalescencji pacjentów objętych zabiegiem [4]. Okazał się skuteczny w uzupełniającej terapii przeciwbólowej w trakcie i po zabiegach chirurgicznego powiększenia piersi, ponieważ jest skutecznym lekiem w likwidowaniu reakcji bólowych towarzyszących skurczom mięśniowym. W badaniach klinicznych wykazano, że u pacjentek leczonych samym metakarbamolem lub w połączeniu z blokadą nerwów międzybrowowych stwierdzano statystycznie istotnie mniejsze oznaki reakcji bólowych [22–24].

BEZPIECZEŃSTWO STOSOWANIA METOKARBAMOLU

Metokarbamol jest dobrze tolerowany przez pacjentów, a działania niepożądane będące następstwem jego stosowania występują rzadko. Podobnie jak w przypadku innych leków częstość ich występowania zależy od wysokości zastosowanej dawki. Do najczęstszych objawów mogących występować w trakcie stosowania metokarbamolu należą: senność, dezorientacja, nudności, wymioty, zawroty i/lub bóle głowy, niepokój, zmniejszenie apetytu, zaburzenia widzenia, reakcje uczuleniowe (wysypka, świąd, pokrzywka), zapalenie spojówek z przekrwieniem błony śluzowej nosa, drżenia i drgawki (tab. 1).

W przypadku stosowania wszystkich leków miorelaksujących, w tym również metokarbamolu, szczególną uwagę należy zwrócić na osoby starsze, u których leki tego typu na skutek działania sedatywnego i dezorientacyjnego mogą zwiększyć ryzyko upadków i urazów [27].

Z uwagi na to, że metokarbamol przenika barierę krew–mózg i wnika do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) może wchodzić w niepożądane interakcje z lekami działającymi ośrodkowo oraz alkoholem. Działanie sedatywne leku jest nasilane przez alkohol lub leki działające hamująco na funkcje OUN (niektóre leki przeciwhistaminowe, uspokajające, przeciwdepresyjne, neuroleptyki, opioidowe leki przeciwbólowe). Wyni-

Tabela 1

Częstość występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem metokarbamolu [1]

Dawka	Autor i rok badania	Objawy niepożądane				
		Senność lub znużenie	Zawroty głowy lub zamroczenie	Suchość w jamie ustnej	Objawy powodujące odstawienie leku	Inne objawy niepożądane ogółem
Początkowo 2 g, następnie 1–1,5 g	Tisdale 1975	Nie obserwowano	11%	Nie obserwowano	3%	Nie oceniano
1,5 g	Preston 1984		31%	1%	6% (6/94)	31%
85 mg/kg/dzień	Bjerre 1971	5%	Nie obserwowano	Nie obserwowano	Nie obserwowano	Nie obserwowano

kiem tego jest najczęściej silna senność lub — w skrajnych przypadkach — śpiączka [30]. Przenikając do OUN, metokarbamol może wywoływać działanie sedatywne w zależności od wysokości zastosowanej dawki. Ponieważ może powodować senność lub zawroty głowy, nie należy podczas jego stosowania prowadzić pojazdów mechanicznych lub obsługiwać maszyn znajdujących się w ruchu.

Metokarbamol może powodować zmianę barwy moczu (na brązową, czarną, niebieską lub zieloną) przechowywanego na przykład do badań analitycznych lub powodować zaplamienia bielizny pacjenta. Może też zmieniać reakcje barwne podczas oznaczania kwasów 5-hydroksyindolooctowego (5-HIAA) z zastosowaniem odczynnika nitrozonafolu (metoda Udenfrienda) oraz wanilinomigdałowego (VMA) metodą Gitlowa (reakcje barwne z metabolitami metokarbamolu). Może to powodować fałszywie pozytywne wyniki w diagnostyce guza chromochłonnego (*pheochromocytoma*) [31].

Należy również zaznaczyć, że tolerancja i bezpieczeństwo stosowania metokarbamolu są porównywalne, a w niektórych przypadkach nawet wyższe od innych środków miorelaksujących dostępnych na rynku farmaceutycznym. Porównując ogólną tolerancję tego leku z tolperizonem (często zalecanym), warto odnotować przewagę metokarbamolu pod względem rzadszych reakcji nadwrażliwości na lek [28, 29].

Mając na uwadze wszystkie leki z tej grupy, należy przede wszystkim uwzględnić podwyższone ryzyko występowania uczucia zmęczenia i rozbicia oraz nadmiernej sedacji, o czym należy poinformować pacjenta przed włączeniem leczenia [1, 13, 25, 26]. Istotną rolę w bezpieczeństwie terapii odgrywać musi edukacja pacjenta realizowana zarówno przez lekarza, jak i farmaceutę wydającego lek.

PODSUMOWANIE

Ocena ogólnej skuteczności leków miorelaksujących nie jest łatwa z uwagi na rozbieżną dokumentację kliniczną. Obecnie na rynku dostępne są różne leki o takim działaniu, wśród nich między innymi tolperizon, baklofen, tyzanidyna, metokarbamol. Przytoczona powyżej analiza dotycząca oceny skuteczności metokarbamolu dowodzi, że jest on skutecznym środkiem w likwidowaniu dolegliwości bólowych związanych z przykurczem mięśni szkieletowych. Co więcej, wyniki licznych badań obserwacyjnych wskazują, że metokarbamol charakteryzuje się dobrą tolerancją oraz niskim ryzykiem występowania działań niepożądanych. W świetle przedstawionej analizy można go uznać za środek równie skuteczny jak inne aktualnie dostępne leki miorelaksujące stosowane w tych samych wskazaniach zarówno pod względem skuteczności, jak i bezpieczeństwa terapii [1, 17, 25, 31, 32, 33].

PIŚMIENNICTWO

1. Chou R., Peterson K., Helfand M. Comparative efficacy and safety of skeletal muscle relaxants for spasticity and musculoskeletal conditions: a systematic review. *J. Pain. Symptom Manage.* 2004; 28: 140–175.
2. Meleager A.L. Muscle relaxants and antispasticity agents. *Phys. Med. Rehabil. Clin. N. Am.* 2006; 17: 401–413.
3. Portenoy R.K. Current pharmacotherapy of chronic pain. *J. Pain Symptom Manage.* 2000; 19 (supl. 1): 16–20.
4. Looke T.D., Kluth C.T. Effect of preoperative intravenous methocarbamol and intravenous acetaminophen on opioid use after primary total hip and knee replacement. *Orthopedics.* 2013; 36 (supl. 2): 25–32.
5. Chruściel T., Gibiński K.: *Leksykon leków PZWL* Warszawa 1991.
6. Dolezal T., Krsiak M. Guaifenesin enhances the analgesic potency of paracetamol in mice. *Nauyn Schmiedeberg Arch. Pharmacol.* 2002; 366: 551–554.
7. Muir W.W., Sams R.A., Ashcraft S. Pharmacologic and pharmacokinetic properties of methocarbamol in the horse. *Am. J. Vet. Res.* 1984; 45: 2256–2260.
8. Rumpler M.J., Colahan P., Sams R.A. The pharmacokinetics of methocarbamol and guaifenesin after single intravenous and multiple-dose oral administration of methocarbamol in the horse. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 2014; 37: 25–34.
9. Sica D.A., Comstock T.J., Davis J., Manning L., Powell R., Melikian A., Wright G. Pharmacokinetics and protein binding of methocarbamol in renal insufficiency and normals. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1990; 39: 193–194.
10. Boakes J., Peach J.P., McGill S.M. Does methocarbamol affect fatigue markers in the low-back electromyogram? *J. Electromyogr. Kinesiol.* 1998; 8: 423–427.
11. Strasser F, Driver LC, Burton AW. Update on adjunct medications for chronic nonmalignant pain. *Pain Pract.* 2003 Dec;3(4):282-97
12. Polatin P.B., Dersh J. Psychotropic medication in chronic spinal disorders. *Spine J.* 2004; 4: 436–450.
13. Witenko C., Moorman-Li R., Motycka C., Duane K., Hincapie-Castillo J., Leonard P., Valaer C. Considerations for the Appropriate Use of Skeletal Muscle Relaxants for the Management Of Acute Low Back Pain. *P.T.* 2014; 39: 427–435.
14. Gready D.M. Parafon Forte versus Robaxial in skeletal muscle disorders: a double-blind study. *Curr. Ther. Res. Clin. Exp.* 1976; 20: 666–673.
15. Dent R.W., Ervin D.K. Relief of acute musculoskeletal symptoms with intravenous methocarbamol (robaxin injectable): a placebo-controlled study. *Curr. Ther. Res. Clin. Exp.* 1976; 20: 661–665.
16. Luo X., Pietrobbon R., Curtis L.H., Hey L.A. Prescription of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and muscle relaxants for back pain in the United States. *Spine (Phila Pa 1976).* 2004; 29(23): E531–E537.
17. Schnitzer T.J., Ferraro A., Hunsche E., Kong S.X. A comprehensive review of clinical trials on the efficacy and safety of drugs for the treatment of low back pain. *J. Pain Symptom Manage.* 2004; 28: 72–95.
18. Dominguez G.C. Double blind comparative randomized study, between a combination of meloxicam and methocarbamol vs. acetylsalicylic acid and methocarbamol in patients suffering lumbago. *Invest. Med. Int.* 2001; 28: 8–12.
19. Middleton R.S. A comparison of two analgesic muscle relaxant combinations in acute back pain. *Br. J. Clin. Pract.* 1984; 38: 107–109.
20. Ignatowicz R., Gdakowicz B., Kowalczyk K., Żukowska-Walczyk E.: Zastosowanie metokarbamolu w rehabilitacji niedowładów kurczowych w mózgowym porażeniu dziecięcym. *Wiad. Lek.* 1974; 27: 1546–1550.
21. Górski M., Kryst L., Rogala M., Żychowska I., Pećyńska D.: Badania kliniczne nad zastosowaniem methocarbamolu w szczękocisku. *Protet Stomatol.* 1971; 21: 284–287.
22. Hidalgo D.A., Pusic A.L. The role of methocarbamol and intercostal nerve blocks for pain management in breast augmentation. *Aesthet. Surg. J.* 2005; 25: 571–575.
23. Schneider M.S. Pain reduction in breast augmentation using methocarbamol. *Aesthetic. Plast. Surg.* 1997; 21: 23–24.
24. Schneider M.S. Methocarbamol: adjunct therapy for pain management in breast augmentation. *Aesthet. Surg. J.* 2002; 22(4): 380-1.
25. See S., Ginzburg R. Choosing a skeletal muscle relaxant. *Am. Fam. Physician.* 2008; 78: 365–370.
26. RTECS. The Registry of Toxic Effects of Chemical Substances. Baza w wersji elektronicznej na stronie <http://www.cdc.gov/niosh/srh-nsh.html>.
27. Spence M.M., Shin P.J., Lee E.A., Gibbs N.E. Risk of injury associated with skeletal muscle relaxant use in older adults. *Ann. Pharmacother.* 2013; 47: 993–998.
28. Glück J., Rymarczyk B., Rogala B. An immediate hypersensitivity reaction caused by tolperisone hydrochloride. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2011; 21: 411–412.
29. Ribi C., Vermeulen C., Hauser C. Anaphylactic reactions to tolperisone (Mydocalm). *Swiss Med. Wkly.* 2003; 133: 369–371.
30. Ferslew K.E., Hagardorn A.N., McCormick W.F. A fatal interaction of methocarbamol and ethanol in an accidental poisoning. *J. Forensic Sci.* 1990; 35: 477–482.
31. Campbell D.J., Sherbaniuk R., Rigby J. False positive reaction due to Methocarbamol in the screening test for vanilmandelic acid (VMA). *Clin. Chem.* 1964; 10: 447–450.
32. Rao R., Panghate A., Chandanwale A., Sardar I., Ghosh M., Roy M., Banerjee B., Goswami A., Kotwal P.P. Clinical comparative study: efficacy and tolerability of tolperisone and thiocolchicoside in acute low back pain and spinal muscle spasticity. *Asian Spine J.* 2012; 6(2): 115-22.
33. Prabhoo R., Keny S., Prabhoo T., Singh A., Rana R. A phase IV observational multi-centre, open-label study on efficacy and safety of tolperisone 150 mg in patients with painful muscle spasm associated with degenerative or inflammatory diseases of the musculoskeletal system. *J. Assoc. Physicians India.* 2011; 59: 33–37.